

---

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

---

# IMPACTO ENDOCRINOLÓGICO EN PACIENTES OPERADOS DE TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

Impacto endocrinológico em pacientes operados por tumores hipofisários não funcionantes

Endocrinological impact in patients operated on for non-functioning pituitary tumors

**Montoya Casella Antonio<sup>1</sup> MD. Peralta Pizza Fernando<sup>1</sup> MD. Rivera García Juan David<sup>1</sup> MD. Gómez Martínez Alejandro<sup>1</sup> MD. Mier García Juan Felipe<sup>1</sup> MD. Salcedo Moreno Juan Camilo<sup>1</sup> MD.**

<sup>1</sup> Sección de Neurocirugía, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

**Autor de correspondencia:** Sección de Neurocirugía, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Correo Electrónico: [montoyacasella@gmail.com](mailto:montoyacasella@gmail.com)

## **Financiación.**

Ninguna.

## **Resumen.**

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios no funcionantes son tumores que por lo general se diagnostican cuando tienen un efecto de masa y su manejo en la mayoría de los casos es quirúrgico cuando son sintomáticos. Por su localización, después de la resección quirúrgica puede haber cambios hormonales. Se

analizaron los factores asociados a las alteraciones hormonales antes y después de ser llevados a resección quirúrgica.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte, incluyendo pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante que fueron llevados a resección quirúrgica. Se evaluaron los perfiles hormonales antes y después de la cirugía y las características clínicas e imágenes de los pacientes.

**Resultados:** Se incluyeron 37 pacientes con una edad media de 52.4 años (Desviación estándar DE 12.7). La principal manifestación clínica fue el déficit visual con 84% (31 casos). En el 55% y 42.8% de los casos se documentaron alteraciones hormonales prequirúrgicas y postquirúrgicas respectivamente. Se identificó una asociación de la deficiencia hormonal postoperatoria con la evidencia de hipotiroidismo central con un Odds ratio (OR) de 17 (IC 95% 1.4-216) y con la profundidad (20mm) con un OR de 1.3 (IC 95% 1.04-1.69).

**Conclusiones:** Se puede concluir que la evidencia de hipotiroidismo central prequirúrgico y la profundidad (mm) están relacionadas con la presencia de alteración hormonal postquirúrgica.

**Palabras clave:** No funcionante, macroadenoma, tumor de hipófisis, hormonas, cirugía

## **Abstract.**

**Introduction:** Non-functioning pituitary adenomas are usually diagnosed when they have a mass effect and the treatment is surgery in most of the cases. Due to its location, there may be hormonal disturbances after surgical resection. We sought to analyze the factors associated with patients presenting hormonal disturbances after surgical resection of pituitary adenomas.

**Methods:** We performed a cohort study including patients with a diagnosis of non-functioning pituitary adenoma and had surgical resection. We evaluated hormonal profiles before and after surgery and the clinical characteristics and images of the patients.

**Results:** 37 patients with a mean age of 52.4 years (SD 12.7) were included. The main clinical manifestation was visual deficit with 84% (31 cases). In 55% and 42.8% of cases, preoperative and postoperative hormonal changes were documented, respectively. An association of postoperative hormonal deficiency with evidence of central hypothyroidism was identified with an OR of 17 (95% CI 1.4-216) and with depth (mm) with an OR of 1.3 (95% CI 1.04-1.69).

**Conclusions:** We can conclude that the evidence of presurgical central hypothyroidism and depth (mm) are related to the presence of postsurgical hormonal alteration.

**Keywords:** Non-functioning, macroadenoma, pituitary tumor, hormones, surgery.

## Resumo

**Introdução:** Os adenomas da hipófise que não funcionam são tumores que geralmente são diagnosticados quando têm um efeito de massa e seu tratamento é na maioria dos casos cirúrgicos. Devido à sua localização, após a ressecção cirúrgica, pode haver alterações hormonais. Procurou-se analisar os fatores associados aos pacientes que apresentavam alterações hormonais após serem levados à ressecção cirúrgica de adenomas da hipófise.

**Materiais e Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte, incluindo pacientes com diagnóstico de adenoma hipofisário não funcional que foram levados à ressecção cirúrgica. Os perfis hormonais antes e após a cirurgia e as características clínicas e imagens dos pacientes foram avaliadas.

**Resultados:** Foram incluídos 37 pacientes com idade média de 52,4 anos (DP 12,7). A principal manifestação clínica foi déficit visual com 84% (31 casos). Em 55% e 42,8% dos casos, alterações hormonais pré e pós-operatórias foram documentadas, respectivamente. Uma associação de deficiência hormonal no pós-operatório com evidência de hipotireoidismo central foi identificada com OR de 17 (IC95% 1,4-216) e com profundidade (mm) com OR de 1,3 (IC95% 1,04-1,69).

---

**Conclusões:** Conclui-se que as evidências de hipotireoidismo central pré-cirúrgico e profundidade (mm) estão relacionadas à presença de alteração hormonal pós-cirúrgica.

**Palabras clave:** Não funcionamento, macroadenoma, tumor da hipófise, hormônios, cirurgia

## Introducción

Los tumores hipofisarios no funcionantes son un grupo de neoplasias pituitarias caracterizado por la falta de síntomas endocrinológicos asociados a hipersecreción de hormonas adenohipofisarias (Lloyd *et al.*, 2017) (Drummond, Ribeiro-Oliveira and Soares, 2000).

Hay autores que incluyen dentro de este tipo de tumores, casos con concentraciones hormonales levemente aumentadas en pacientes sin síntomas de hipersecreción hormonal (Mayson and Snyder, 2014).

Los adenomas hipofisarios no funcionantes representan aproximadamente un tercio de todos los adenomas hipofisarios (Lloyd *et al.*, 2017) (Fernandez, Karavitaki and Wass, 2010) (Raappana *et al.*, 2010).

La mayoría de los casos son asintomáticos hasta alcanzar un gran tamaño, haciendo que muchos casos sean incidentales (7.8%) (Nomikos *et al.*, 2004).

Estos pacientes pueden presentar alteraciones hormonales (47.8%) que no son debidas a una hipersecreción de la hipófisis, si no por el efecto compresivo del tumor sobre el resto de la glándula y del tallo hipofisario. También pueden presentar alteraciones visuales (30.8%), cefalea (9.7%), Apoplejía (3.7%) (Nomikos *et al.*, 2004).

Por la localización del tumor en una glándula endocrina, y la cercanía a estructuras como el hipotálamo, la resección quirúrgica se ha asociado con complicaciones en las que se incluyen alteraciones hormonales que pueden aumentar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

El hipoadrenalismo central es una complicación frecuente de patologías hipofisarias y está asociada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad (Sherlock *et al.*, 2009) (Zueger *et al.*, 2012). Esta se define como un hipocortisolismo secundario a una disminución de la ACTH (Crowley *et al.*, 2014).

---

Antes del manejo con glucocorticoides, la mortalidad asociada a hipoadrenalismo era mayor (Crowley *et al.*, 2014).

Es importante reconocer el hipotiroidismo central y diferenciarlo del periférico para determinar si esta alteración está relacionada con el adenoma hipofisario. El análisis bioquímico en suero, con una T4 libre baja en relación con una TSH normal o baja nos indica que el origen de esta disminución de la función tiroidea sea de origen central (Beck-Peccoz *et al.*, 2017).

La deficiencia de gonadotropinas se diagnostica con valores que dependen del sexo de la persona y en la etapa del ciclo menstrual o la menopausia en las mujeres. El diagnóstico en hombres depende de un valor de testosterona baja, con FHS y LH normales o bajas. En las mujeres, niveles de estradiol, FSH y LH bajos, asociados con alteraciones del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas (Kim, 2015).

Una complicación que se debe de tener en cuenta y que afecta la evolución postquirúrgica de los pacientes es la diabetes insípida, que es un estado caracterizado por poliuria y polidipsia, con una orina hipotónica con una densidad urinaria disminuida (Lamas, del Pozo and Villabona, 2014). Es relativamente frecuente después de una cirugía de resección de lesión hipofisaria, con una incidencia que varía desde el 18.3% hasta el 31% (Hensen *et al.*, 1999) (Nemergut *et al.*, 2005).

La oportuna identificación de alteraciones hormonales y sus correcciones tiene un gran impacto en el pronóstico del paciente (Wichers-Rother *et al.*, 2004).

El objetivo es identificar las alteraciones hormonales postquirúrgicas en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes llevados a cirugía para resección y los factores asociados.

## **Materiales y métodos.**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de cohorte, en el que se incluyeron los pacientes con diagnóstico de tumor hipofisario no funcionante llevados a cirugía en el Hospital Universitario del Valle entre enero de 2015 a diciembre de 2019.

Se buscaron en la base de datos del servicio de neurocirugía del Hospital Universitario del Valle los pacientes que fueron llevados a cirugía por tumor hipofisario. Se hizo una revisión de las historias clínicas y de las imágenes diagnósticos de los casos para establecer los pacientes con adenomas no funcionantes.

Se incluyeron pacientes mayores de edad, llevados a resección quirúrgica del tumor hipofisario, con datos de perfil hormonal antes y después de la cirugía (inmediatamente y 3 meses de seguimiento). Se excluyeron los pacientes con enfermedad de Cushing, con acromegalia, o hiperprolactinemia secundaria a prolactinomas, patologías hipofisarias dadas por la hipersecreción hormonal. También se excluyeron los pacientes a quienes no se les hizo seguimiento o que no tuvieron reporte de control hormonal antes o después de la cirugía.

Se evaluaron las características clínicas y radiológicas de cada paciente, adicionalmente las características tumorales como el tamaño prequirúrgico (Altura, ancho, profundidad en milímetros y volumen en milímetros cúbicos), clasificación de Knosp y clasificación de Hardy, consistencia del tumor en cirugía. También se evaluaron características quirúrgicas como el tipo de cirugía, complicaciones postquirúrgicas. Se evaluaron alteraciones hormonales según lo descrito en la tabla 1.

**Tabla 1.** Definiciones de alteraciones hormonales

<b>Alteración hormonal</b>	<b>Definición</b>
Hiperprolactinemia	Valor de prolactina por encima del valor de referencia
Hipoprolactinemia	Valor de prolactina por debajo del valor de referencia
Hipoadrenalismo	Hipocortisolismo con valor de ACTH por debajo del valor de referencia
Hipocortisolismo	Valor de cortisol por debajo del valor de referencia
Hipercortisolismo	Valor de cortisol por encima del valor de referencia

Deficiencia de ACTH	Valor de ACTH por debajo del valor de referencia
Hipotiroidismo central	Valor de T4l por debajo del valor normal y valor de TSH por debajo del valor de referencia o normal
Deficiencia de gonadotropinas	- Hombres: Valor de testosterona por debajo del valor de referencia y valores de FSH o LH normales o por debajo del valor de referencia - Mujeres: Valor de estradiol por debajo del valor de referencia y valores de FSH y LH normales o por debajo del valor de referencia
Aumento de hormona de crecimiento	Valor hormona de crecimiento por encima del valor de referencia
Aumento de somatomedina C	Valor de somatomedina C por encima del valor de referencia

Niveles de prolactina mayores de 200 ng/ml se asocian a prolactinoma, por lo cual estos pacientes no se incluyeron en el estudio independientemente de la patología y la inmunohistoquímica (Escobar Vidarte et al., 2009).

Se estableció la presencia de poliuria (> 40 - 50 mL/kg/día o >2.5 mL/kg/h) asociado a orina hipotónica (densidad urinaria < 1005) para diagnosticar diabetes insípida (Lamas et al. 2014).

El análisis estadístico se realizó en Stata X3. Las variables nominales se presentaron como porcentajes y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central, la asociación entre las alteraciones hormonales y los diferentes predictores se realizó mediante un modelo de regresión logística. Se estableció la sensibilidad y especificidad de la presencia de las variables estudiadas para la presencia de alteración vascular.

---

## Resultados.

Se incluyeron 37 pacientes con una edad media de 52.4 años (DE 12.7). La principal manifestación clínica fue el déficit visual con 84% (31 casos) y el 67.6% refirieron cefalea.

La apoplejía pituitaria se presentó en el 27% de los pacientes.

En un poco más de la mitad de los pacientes (55%) se documentaron alteraciones hormonales prequirúrgicas: 30.5% presentaban hiperprolactinemia, 21.4% hipocortisolismo, déficit gonadotrópico en 23%. 15 pacientes tenían hipotiroidismo prequirúrgico, sin embargo, sólo 9 casos (32%) correspondían a hipotiroidismo central, atribuible a patología hipofisaria. No hubo asociación con las escalas de Knosp ni de Hardy. Tampoco con la consistencia del tumor.

La mayoría de nuestros pacientes fueron llevados a resección vía transesfenoidal microscópica con 73%, seguido de vía transesfenoidal endoscópica (21.6%) y transcraneal en 2 casos (5.4%). Se realizó una resección total del tumor en 46% (17 casos).

Después de la cirugía, se documentaron alteraciones hormonales en el 42.8% de los casos, siendo el déficit gonadotrópico el de mayor porcentaje con 33%, hipotiroidismo central en un cuarto de los pacientes, hipocortisolismo en el 20.8%, hipoprolactinemia en 10% e hiperprolactinemia en sólo 1 caso.

Casi la mitad de los pacientes (47%) tuvieron mejoría visual postoperatoria. Hubo complicaciones en el 35% (13 casos), de los cuales 5 (13.5%) presentaron fístula de líquido cefalorraquídeo y 4 (10.8%) sangrados (sangrado en lecho quirúrgico, hematomas cerebrales o epistaxis). Se presentó diabetes insípida postquirúrgica en el 24.3% (9 casos), ninguno fue crónico en el seguimiento. 2 pacientes fallecieron por causas infecciosas, ningún caso por alteración hormonal.

Siguiendo la clasificación de los tumores de órganos endocrinos de la OMS de 2017, encontramos que el 52.1% de los adenomas fueron gonatotropos, 34.8% fueron de células null, 8.7% corticotropos y 4.4% plurihormonales (Lloyd *et al.*, 2017).

La distribución de las variables continuas no fue normal, excepto por la edad, de tal forma que se reportaron la mediana y el rango intercuartílico. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Mediana y rango intercuartílico de las hormonas prequirúrgicas y postquirúrgicas

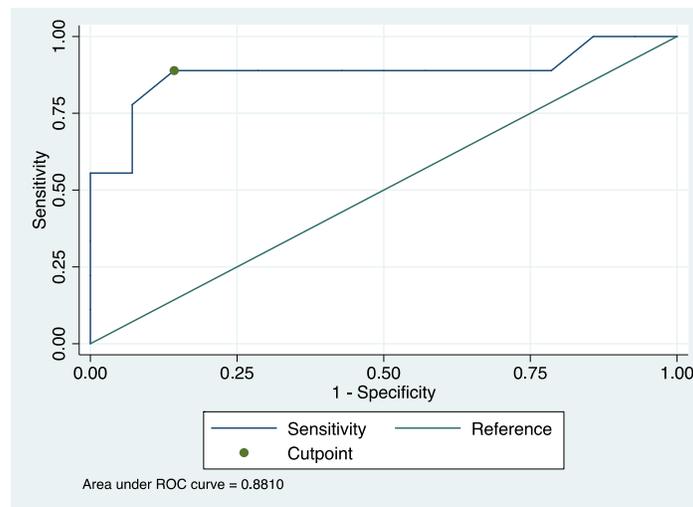
Hormona	Mediana	Rango intercuartílico (RIQ)
<b>Prequirúrgicas</b>		
▪ Prolactina	20.7 ng/ml	10-55
▪ Cortisol	6.11	4-8.3
▪ TSH	2.04 uUI/ml	1.32-3.35
▪ T4l	0.77 ng/dl	0.67-1.13
▪ FSH	5.26 mUI/ml	3.55-10.55
▪ LH	1.8 mUI/ml	1-5.1
<b>Postquirúrgicas</b>		
▪ Prolactina	10.5 ng/ml	9.09-15.9
▪ Cortisol	10.2	5.95-15.3
▪ TSH	2.18 uUI/ml	0.83-4.4
▪ T4l	0.86 ng/dl	0.705-1.045
▪ FSH	4.1 mUI/ml	2.6-10.5
▪ LH	1.16 mUI/ml	0.69-3.89

La testosterona solamente fue evaluada en hombres y el valor preoperatorio estuvo entre 0.21 y 43.3 pg/ml (mediana 0.38). El valor postoperatorio tuvo un rango de 0.2 hasta 35.5.

el tiempo de recidiva tumoral posterior a la cirugía estuvo entre 1 y 7 años, con una mediana de 2 años (RIQ 1-6)

Se realizó un análisis univariado mediante regresión logística para establecer la relación entre las variables preoperatorias y la presencia de diabetes insípida postoperatoria, sin identificar ninguna asociación estadísticamente significativa. Se realizó un análisis univariado para establecer las variables que se predijeron con la presencia de déficit hormonal en el postoperatorio. Se identificó una asociación con la evidencia de hipotiroidismo central con un OR de 17 (IC 95% 1.4-216). La segunda variable que se encontró con asociación fue la profundidad (mm) con un OR de 1.3 (IC 95% 1.04-1.69).

Se realizó un análisis de curva ROC para establecer el punto de corte donde mejor se presenta predicción de la alteración hormonal post-operatoria de acuerdo a la profundidad del tumor, utilizando el método de Liu y Youden mediante Stata X.3 (Fluss, Faraggi and Reiser, 2005) (Liu, 2012). Se encontró que un punto de corte de 20 mm presenta una sensibilidad de 0.89 y una especificidad de 0.87, con un área bajo la curva de 0.87 (Figura 1). Así mismo, en este punto de corte se observó un OR de 24.2 (IC 95% 1.8-216.2).



**Figura 1:** análisis de curva ROC para establecer el punto de corte donde mejor se presenta predicción de la alteración hormonal post-operatoria de acuerdo a la profundidad del tumor, utilizando el método de Liu y Youden mediante Stata X.3 **Fuente:** Imagen del autor.

## Discusión

El adecuado estudio de los pacientes con macroadenomas hipofisarios antes de llevarlos a cirugía es muy importante para establecer el estado hormonal, el cual tiene importancia en la morbimortalidad (Tampourlou *et al.*, 2018), además de establecer el estado visual previo para un adecuado seguimiento.

Los adenomas no funcionantes típicamente se presentan ya como macroadenomas, causando síntomas visuales u hormonales por el efecto de masa, llevando por lo general a un diagnóstico más tardío con respecto a los adenomas hipofisarios secretores (Colao *et al.*, 2008). En la literatura encontramos que las alteraciones visuales en los macroadenomas son de

---

aproximadamente 2/3 de los casos (Ferrante *et al.*, 2006), lo que difiere con la frecuencia encontrada por nuestro estudio donde el porcentaje fue del 84%, con una mejoría postoperatoria del 47%.

Cerca del 50% de los tumores comprometen los senos cavernosos, lo cual dificulta la resección de la totalidad de la lesión (Brochier *et al.*, 2010) (Sanmillán *et al.*, 2017). Esto está acorde con los hallazgos de nuestro estudio en el que la resección total de la lesión se logró en un poco menos de la mitad de los casos (46%).

Nomikos *et al.* (Nomikos *et al.*, 2004) describieron una mayor disfunción hormonal asociada a la cirugía por vía transcraneal en comparación con la vía transesfenoidal. En nuestro estudio, solamente 2 casos correspondían a cirugía transcraneal, por lo cual no fue posible evaluar su asociación.

Las lesiones con una extensión en el eje anteroposterior mayor de 20mm tienen asociación con disfunción pituitaria postquirúrgica. El hipotiroidismo central también se encontró estar asociado a alteración hormonal postoperatoria.

La incidencia de diabetes insípida varía según la literatura. La incidencia encontrada en nuestro estudio fue de 24.3%, similar a la reportada por Faltado *et al.* del 27.8% (Faltado *et al.*, 2017). La variabilidad en la incidencia de la diabetes insípida reportada en la literatura puede causarse porque se debe hacer una búsqueda activa del gasto urinario con una cuantificación precisa y la evaluación de la densidad urinaria para hacer el diagnóstico. El tipo de cirugía también se ha encontrado que es un factor para el desarrollo de la diabetes insípida, con incidencias más bajas en la vía transesfenoidal endoscópica cercana al 16.6% (Nayak *et al.*, 2018). Todos los casos de nuestro estudio fueron reversibles.

Debe de tenerse en cuenta que la asociación entre la evidencia de hipotiroidismo central prequirúrgico y las alteraciones hormonales postquirúrgicas presenta un intervalo de confianza ancho y se debe interpretar con cuidado por la baja frecuencia de casos en el estudio.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el bajo número de casos. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio es sujeto de presentar sesgos por falta de información de algunas variables. Adicionalmente, únicamente se incluyeron paciente que fueron llevados a cirugía y que no presentaran

---

alteración hormonal sugestiva de un tumor secretor así tuviera una patología y una inmunohistoquímica compatibles con tumores no funcionantes.

Se recomienda verificar si el punto de corte de 20mm en la profundidad del tumor se relaciona con déficit hormonal postoperatorio en otras poblaciones para poder generar una recomendación más fuerte.

## **Conclusiones.**

Se encontró que el déficit hormonal prequirúrgico se presenta en el 55% de los pacientes y el déficit hormonal postquirúrgico es del 42.8%. Se puede concluir que la evidencia de hipotiroidismo central prequirúrgico y la profundidad (mm) están relacionadas con la presencia de alteración hormonal postquirúrgica.

## **Referencias.**

Beck-Peccoz, P. et al. (2017) 'Central hypothyroidism -- a neglected thyroid disorder', *Nature Reviews Endocrinology*, 13, p. 588+.

Brochier, S. et al. (2010) 'Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients.', *European journal of endocrinology*. England, 163(2), pp. 193–200. doi: 10.1530/EJE-10-0255.

Colao, A. et al. (2008) 'Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas', *Endocrine-Related Cancer*. Bristol, UK: Society for Endocrinology, 15(4), pp. 905–915. doi: 10.1677/ERC-08-0181.

Crowley, R. K. et al. (2014) 'Central Hypoadrenalism', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), pp. 4027–4036. doi: 10.1210/jc.2014-2476.  
Drummond, J. B., Ribeiro-Oliveira, A. J. and Soares, B. S. (2000) 'Non-Functioning Pituitary Adenomas.', in Feingold, K. R. et al. (eds). South Dartmouth (MA).

Escobar Vidarte, O. A. et al. (2009) 'Efecto gancho de la prolactina: Presentación de un caso y revisión de la literatura.', *Neurociencias en Colombia (Bogotá)*. Colombia: Asociacion Colombiana de Neurocirugia, 16(01), pp. 43–50.

---

Faltado, A. L. et al. (2017) 'Factors Associated with Postoperative Diabetes Insipidus after Pituitary Surgery.', *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 32(4), pp. 426–433. doi: 10.3803/EnM.2017.32.4.426.

Fernandez, A., Karavitaki, N. and Wass, J. A. H. (2010) 'Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK).', *Clinical endocrinology. England*, 72(3), pp. 377–382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.

Ferrante, E. et al. (2006) 'Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors.', *European journal of endocrinology. England*, 155(6), pp. 823–829. doi: 10.1530/eje.1.02298.

Fluss, R., Faraggi, D. and Reiser, B. (2005) 'Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point.', *Biometrical journal. Biometrische Zeitschrift. Germany*, 47(4), pp. 458–472. doi: 10.1002/bimj.200410135.

Hensen, J. et al. (1999) 'Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas.', *Clinical endocrinology. England*, 50(4), pp. 431–439. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00666.x.

Kim, S. Y. (2015) 'Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism.', *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 30(4), pp. 443–455. doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.443.

Lamas, C., del Pozo, C. and Villabona, C. (2014) 'Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery.', *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion. Spain*, 61(4), pp. e15-24. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.005.

Liu, X. (2012) 'Classification accuracy and cut point selection.', *Statistics in medicine. England*, 31(23), pp. 2676–2686. doi: 10.1002/sim.4509.

Lloyd, R. V et al. (2017) WHO classification of tumours of endocrine organs.

Mayson, S. E. and Snyder, P. J. (2014) 'Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas.', *Journal of neuro-oncology*. United States, 117(3), pp. 429–436. doi: 10.1007/s11060-014-1425-2.

Nayak, P. et al. (2018) 'Predictors of Postoperative Diabetes Insipidus Following Endoscopic Resection of Pituitary Adenomas', *Journal of the Endocrine Society*. Endocrine Society, 2(9), pp. 1010–1019. doi: 10.1210/js.2018-00121.

Nemergut, E. C. et al. (2005) 'Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients.', *Journal of neurosurgery*. United States, 103(3), pp. 448–454. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0448.

Nomikos, P. et al. (2004) 'Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients.', *Acta neurochirurgica*. Austria, 146(1), pp. 27–35. doi: 10.1007/s00701-003-0174-3.

Raappana, A. et al. (2010) 'Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), pp. 4268–4275. doi: 10.1210/jc.2010-0537.